

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimidos mastigáveis para cães  
Cardalis 5 mg/40 mg comprimidos mastigáveis para cães  
Cardalis 10 mg/80 mg comprimidos mastigáveis para cães

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido mastigável contém:

### Substâncias ativas:

	<b>Cloridrato de benazepril (HCL)</b>	<b>Espironolactona</b>
Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimidos mastigáveis	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg comprimidos mastigáveis	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg comprimidos mastigáveis	10 mg	80 mg

### Excipiente(s):

<b>Composição qualitativa dos excipientes e outros componentes</b>
Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina
Povidona K30
Aroma artificial de carne de vaca
Açúcar compressível
Crospovidona
Estearato de magnésio

Comprimidos mastigáveis, palatáveis, de cor castanha, formato oblongo com linha de quebra central. Os comprimidos mastigáveis podem ser divididos em metades iguais.

## 3. INFORMAÇÃO CLÍNICA

### 3.1 Espécies-alvo

Caninos (Cães).

### 3.2 Indicações de utilização para cada espécie-alvo

Para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva provocada por doença degenerativa crónica valvular em cães (com suporte diurético, conforme apropriado).

### 3.3 Contraindicações

Não administrar durante a gestação e lactação (ver secção 3.7).

Não administrar a cães usados ou que se destinem a ser usados para reprodução.

Não administrar a cães que sofram de hipoadrenocorticismo, hipercaliemia ou hiponatremia.

Não administrar em conjunto com anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) a cães com insuficiência renal.

Não administrar em caso de hipersensibilidade aos inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (inibidores da ECA) ou a algum dos excipientes.

Não administrar em casos de insuficiência de débito cardíaco devido a estenose pulmonar ou aórtica.

### 3.4 Advertências especiais

Não existem.

### 3.5 Precauções especiais de utilização

#### Precauções especiais para a utilização segura nas espécies-alvo:

A função renal e os níveis plasmáticos de potássio devem ser avaliados antes de se iniciar o tratamento com benazepril e espironolactona, especialmente em cães que possam sofrer de hipoadrenocorticism, hipercaliemia ou hiponatremia. Ao contrário dos humanos, não foi observado aumento da incidência de hipercaliemia durante os ensaios clínicos efetuados em cães com esta combinação. Contudo, em cães com disfunção renal, recomenda-se a monitorização regular da função renal e dos níveis de potássio plasmáticos, uma vez que pode haver um aumento do risco de hipercaliemia durante o tratamento com este medicamento veterinário.

Uma vez que a espironolactona tem um efeito antiandrogénico, não é recomendada a administração do medicamento veterinário a cães em crescimento.

No estudo de segurança na espécie-alvo na dose recomendada, foi observada uma atrofia reversível da próstata em cães machos inteiros tratados com espironolactona.

Como a espironolactona sofre uma biotransformação hepática extensa, o medicamento veterinário deve ser administrado com precaução no tratamento de cães com disfunção hepática.

#### Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais:

As pessoas com hipersensibilidade conhecida a benazepril ou espironolactona devem evitar o contacto com o medicamento veterinário.

As mulheres grávidas devem ter especial cuidado para evitar a exposição oral acidental porque sabe-se que os inibidores da ECA afetam o feto durante a gestação em humanos.

A ingestão acidental, particularmente por crianças, pode conduzir a eventos adversos como sonolência, náuseas, vômitos e diarreia, e erupções cutâneas.

Em caso de ingestão acidental, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

Lavar as mãos após a administração.

#### Precauções especiais para a proteção do ambiente:

Não aplicável.

### 3.6 Eventos adversos

Cães:

Muito raros (<1 animal / 10 000 animais tratados, incluindo notificações isoladas):	Vômito, diarreia Prurido Letargia, fadiga, anorexia Ataxia, incoordenação Creatinina elevada <sup>1</sup>
---	---

<sup>1</sup> Pode ocorrer no início da terapia em cães com doença renal crónica, devido à ação do benazepril. Um aumento moderado nas concentrações de creatinina plasmática, após a administração de inibidores da ECA, é compatível com a redução da hipertensão glomerular induzida por esses agentes e, portanto, não é necessariamente uma razão para interromper a terapia na ausência de outros sinais.

A notificação de eventos adversos é importante. Permite a monitorização contínua da segurança de um medicamento veterinário. As notificações devem ser enviadas, de preferência por um médico veterinário, ao Titular da Autorização de Introdução no Mercado ou à autoridade nacional competente através do Sistema Nacional de Farmacovigilância Veterinária. Consulte o folheto informativo para obter os respetivos detalhes de contacto.

### **3.7 Utilização durante a gestação, a lactação ou a postura de ovos**

#### Gestação e lactação:

Não administrar durante a gestação e lactação. Efeitos embriotóxicos (malformação do trato urinário fetal) foram observados em ensaios de benazepril com animais de laboratório (ratos) com doses maternas não tóxicas.

### **3.8 Interação com outros medicamentos e outras formas de interação**

A furosemina tem sido administrada em conjunto com esta combinação de cloridrato de benazepril e espironolactona em cães com insuficiência cardíaca, sem evidência clínica de interações adversas.

A administração concomitante deste medicamento veterinário com outros agentes anti-hipertensivos (por ex. bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores- $\beta$  ou diuréticos), anestésicos ou sedativos pode potencialmente levar a efeitos hipotensores aditivos.

A administração concomitante deste medicamento veterinário com outros tratamentos poupadores de potássio (como bloqueadores- $\beta$ , bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores dos recetores da angiotensina) pode potencialmente levar a hipercalemia (ver secção 3.5).

A administração concomitante de AINEs com este medicamento veterinário pode reduzir o seu efeito anti-hipertensivo, o seu efeito natriurético e aumentar o nível de potássio plasmático. Como tal, os cães tratados concomitantemente com um AINE devem ser cuidadosamente monitorizados e corretamente hidratados.

A administração de deoxicorticosterona com este medicamento veterinário pode conduzir a uma redução moderada dos efeitos natriuréticos (redução da excreção urinária de sódio) da espironolactona.

A espironolactona reduz a eliminação da digoxina, aumentando assim a concentração da digoxina no plasma. Como o índice terapêutico da digoxina é muito estreito, é aconselhável monitorizar atentamente os cães que recebam simultaneamente digoxina e a combinação de cloridrato de benazepril e espironolactona.

A espironolactona pode provocar indução e inibição das enzimas do citocromo P450 e pode, por isso, afetar o metabolismo de outras substâncias que utilizem esta via metabólica. Portanto, o medicamento veterinário deve ser administrado com precaução com outros medicamentos veterinários que induzam, inibam ou que sejam metabolizados por estas enzimas.

### **3.9 Posologia e via de administração**

Administração oral.

Este medicamento veterinário, uma combinação de dose fixa, deve apenas ser administrado a cães que requerem a administração concomitante de ambas as substâncias ativas com esta dose fixa.

Os comprimidos mastigáveis devem ser administrados ao animal uma vez por dia, na dose de 0,25 mg/kg de peso corporal (p.c.) de cloridrato de benazepril (HCL) e 2 mg/kg de peso corporal de espironolactona, de acordo com a tabela posológica seguinte.

Os comprimidos mastigáveis devem ser administrados com o alimento, quer misturado com uma pequena quantidade de alimento oferecido ao cão imediatamente antes da refeição principal, ou com a própria refeição. Os comprimidos mastigáveis contêm aroma artificial de carne de vaca para melhorar a palatabilidade, e num ensaio de campo realizado em cães com doença degenerativa crónica valvular os comprimidos mastigáveis foram voluntaria e totalmente consumidos em 92% do tempo quando oferecidos com ou sem alimento.

Peso corporal (kg) do cão	Dosagem e número de comprimidos mastigáveis a serem administrados:		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimidos mastigáveis	Cardalis 5 mg/40 mg comprimidos mastigáveis	Cardalis 10 mg/80 mg comprimidos mastigáveis
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

### 3.10 Sintomas de sobredosagem (e, quando aplicável, procedimentos de emergência e antídotos)

Após administração de até 10 vezes a dose recomendada (2,5 mg/kg p.c. cloridrato de benazepril, 20 mg/kg p.c. espironolactona) a cães saudáveis, foram observados eventos adversos dose-dependentes (ver secção 3.6).

A administração de sobredosagem diária em cães saudáveis, isto é, 6 vezes (1,5 mg/kg p.c. cloridrato de benazepril e 12 mg/kg p.c. espironolactona) e 10 vezes (2,5 mg/kg p.c. cloridrato de benazepril e 20 mg/kg p.c. espironolactona) a dose recomendada, levou a uma ligeira diminuição relacionada com a dose da massa das células vermelhas. No entanto, esta diminuição muito ligeira foi transitória, sendo que a massa de células vermelhas permaneceu dentro do intervalo normal, e o resultado não foi considerado de importância clínica. Também foi observada com doses 3 vezes e superiores a dose recomendada uma hipertrofia fisiológica compensatória da *zona glomerulosa* das glândulas suprarrenais, relacionada com a dose, mas moderada. Esta hipertrofia não parece estar relacionada com qualquer patologia e foi observado ser reversível com a descontinuação do tratamento.

No caso de ingestão massiva acidental por um cão de comprimidos mastigáveis do medicamento veterinário, não há antídoto específico ou tratamento. Recomenda-se, por isso, induzir o vômito e, de seguida, realizar lavagem gástrica (dependendo de avaliação do risco) e monitorização dos eletrólitos. Também deve efetuar-se tratamento sintomático, p.e. fluidoterapia.

### 3.11 Restrições especiais de utilização e condições especiais de utilização, incluindo restrições à utilização de medicamentos veterinários antimicrobianos e antiparasitários, a fim de limitar o risco de desenvolvimento de resistência

Não aplicável.

### 3.12 Intervalos de segurança

Não aplicável.

## 4. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 4.1 Código ATCvet: QC09BA07.

### 4.2 Propriedades farmacodinâmicas

A espironolactona e os seus metabolitos ativos (incluindo a 7- $\alpha$ -tiometil-espironolactona e a canrenona) atuam como antagonistas específicos da aldosterona através da ligação competitiva ao recetor mineralocorticóide localizado nos rins, coração e vasos sanguíneos. No rim, a espironolactona inibe a retenção de sódio induzida pela aldosterona, conduzindo ao aumento do sódio e, subsequentemente, à excreção de água e retenção do potássio. A redução do volume extracelular resultante diminui a pré-carga cardíaca e a pressão atrial esquerda. O resultado é uma melhoria na função cardíaca. No sistema cardiovascular, a espironolactona evita os efeitos prejudiciais da aldosterona. Embora o mecanismo de ação exato não esteja ainda claramente definido, a aldosterona promove a fibrose miocárdica, a remodelação miocárdica e vascular e a disfunção endotelial. Em modelos experimentais em cães, foi demonstrado que a terapia de longa duração com um antagonista da aldosterona evita a disfunção ventricular esquerda progressiva e atenua a remodelação do ventrículo esquerdo em cães com insuficiência cardíaca crónica.

O cloridrato de benazepril é um pró-fármaco hidrolisado *in vivo* no seu metabolito ativo, o benazeprilato. O benazeprilato é um inibidor seletivo da enzima de conversão da angiotensina (ECA), altamente potente, prevenindo assim a conversão de angiotensina I inativa em angiotensina II ativa. Como tal, bloqueia os efeitos mediados pela angiotensina II, incluindo a vasoconstrição de artérias e veias, a retenção de sódio e água pelo rim.

O medicamento veterinário provoca uma inibição prolongada da atividade plasmática da ECA em cães, com mais de 95% da inibição no pico do efeito e uma atividade significativa (> 80%), que persiste nas 24 horas seguintes à sua administração.

A associação de espironolactona e benazepril é benéfica, pois ambas atuam sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), mas em níveis diferentes ao longo da cascata.

O benazepril, ao impedir a formação de angiotensina II, inibe os efeitos prejudiciais de vasoconstrição e estimulação da libertação de aldosterona. No entanto, a libertação de aldosterona não é totalmente controlada pelos inibidores da ECA, porque a angiotensina-II também é produzida por vias não-ECA como a quimase (fenómeno conhecido como "escape da aldosterona"). A secreção de aldosterona também pode ser estimulada por outros fatores que não a angiotensina II, nomeadamente aumento de K<sup>+</sup> ou ACTH. Portanto, para obter uma inibição mais completa dos efeitos deletérios resultantes da hiperatividade do SRAA que ocorre com a insuficiência cardíaca, recomenda-se a utilização de antagonistas da aldosterona, tais como espironolactona, concomitantemente com inibidores da ECA para bloquear especificamente a atividade da aldosterona (independentemente da fonte), através de antagonismo competitivo nos recetores mineralocorticóides. Estudos clínicos que investigaram o tempo de sobrevivência demonstraram que a combinação de dose fixa aumenta a expectativa de vida em cães com insuficiência cardíaca congestiva, com uma redução de 89% no risco relativo de mortalidade cardíaca avaliada em cães tratados com a espironolactona em combinação com benazepril (sob a forma de cloridrato) em comparação com os cães tratados com benazepril (sob a forma de cloridrato) em isolado (a mortalidade foi classificada como morte ou eutanásia, devidas à insuficiência cardíaca). Também permitiu uma melhoria rápida da tosse e atividade e uma degradação mais lenta da tosse, sons cardíacos e apetite.

Pode ser observado um ligeiro aumento dos níveis sanguíneos de aldosterona nos animais em tratamento. Julga-se que tal se deve à ativação dos mecanismos de *feedback*, não tendo consequências clínicas adversas. Pode haver uma hipertrofia da zona glomerulosa adrenal relacionada com a dose, a níveis de dose elevados. Num ensaio de campo realizado em cães com doença degenerativa crónica valvular 85,9% dos cães apresentaram boa adesão ao tratamento ( $\geq 90\%$  dos comprimidos mastigáveis prescritos foram administrados com sucesso) durante um período de três meses.

### 4.3 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da espironolactona baseia-se nos seus metabolitos, uma vez que a molécula precursora é instável para doseamento.

#### Absorção

Após administração oral da espironolactona a cães, foi demonstrado que os três metabolitos atingem níveis de 32% a 49% da dose administrada. O alimento aumenta a biodisponibilidade até 80% a 90%. Após administração de 2 a 4 mg/kg, a absorção aumenta linearmente ao longo do intervalo.

Após doses orais múltiplas de 2 mg de espironolactona por kg (com 0,25 mg cloridrato de benazepril por kg) durante 7 dias consecutivos, não se observa acumulação. No estado estacionário, são atingidas  $C_{max}$  médias de 324 mcg/l e 66 mcg/l para os metabolitos primários 7- $\alpha$ -tiometil-espironolactona e canrenona, 2 e 4 horas após a administração, respetivamente. As condições do estado estacionário são atingidas no dia 2.

Após a administração oral de cloridrato de benazepril, os níveis máximos de benazepril são rapidamente atingidos e diminuem rapidamente à medida que a substância ativa é parcialmente metabolizada pelas enzimas hepáticas para benazeprilato. O benazepril inalterado e metabolitos hidrofílicos contabilizam para o remanescente. A biodisponibilidade sistémica da benazepril é incompleta, devido à absorção incompleta e metabolismo de primeira passagem. Não há diferença significativa na farmacocinética do benazeprilato quando benazepril (sob a forma de cloridrato) é administrado a cães em jejum ou alimentados.

Após doses múltiplas orais de 0,25 mg de cloridrato de benazepril por kg (com 2 mg de espironolactona por kg) durante 7 dias consecutivos, é obtido um pico de concentração de benazeprilato ( $C_{max}$  de 52,4 ng/ml) com um  $T_{max}$  de 1,4 h.

#### Distribuição

Os volumes médios de distribuição do 7- $\alpha$ -tiometil-espironolactona e canrenona são aproximadamente 153 litros e 177 litros respetivamente. O tempo médio de residência dos metabolitos varia entre 9 a 14 horas e estes são preferencialmente distribuídos no trato gastro-intestinal, rim, fígado e glândulas adrenais.

O benazepril e benazeprilato são rapidamente distribuídos, principalmente no fígado e no rim.

#### Biotransformação

A espironolactona é rapidamente e completamente metabolizada pelo fígado nos seus metabolitos ativos 7- $\alpha$ -tiometil-espironolactona e canrenona, os quais são os principais metabolitos no cão. Após a coadministração de espironolactona (2 mg/kg p.c.) e cloridrato de benazepril (0,25 mg/kg pc), o tempo de semivida plasmática terminal ( $t_{1/2}$ ) foram de 7 horas e 6 horas para canrenona e 7- $\alpha$ -tiometil-espironolactona, respetivamente.

As concentrações de benazeprilato diminuem bifasicamente: a fase inicial rápida representa a eliminação da substância ativa na sua forma livre, enquanto que a fase terminal reflete a libertação de benazeprilato que se encontrava ligado à ECA, principalmente nos tecidos. Após a coadministração de espironolactona (2 mg/kg p.c.) e cloridrato de benazepril (0,25 mg/kg p.c.), o tempo de semivida plasmática terminal de benazeprilato ( $t_{1/2}$ ) foi de 18 horas. O benazepril e benazeprilato são extensivamente ligados às proteínas plasmáticas, e nos tecidos encontram-se principalmente no fígado e nos rins.

A administração repetida de benazepril leva a uma ligeira bioacumulação de benazeprilato, sendo o estado estacionário alcançado dentro de poucos dias

## Eliminação

A espirolactona é excretada principalmente através dos seus metabolitos. A depuração plasmática da canrenona e 7- $\alpha$ -tiometil-espirolactona é 1,55 l/h/kg e 0,91 l/h/kg, respetivamente. Após administração oral de espirolactona com marcadores radioativos ao cão, 70% da dose é recuperada nas fezes e 20% na urina.

O benazeprilato é excretado através das vias biliar e urinária em cães. A depuração do benazeprilato não é afetada em cães com insuficiência renal e, portanto, não é necessário nenhum ajuste da dose de benazepril em casos de insuficiência renal.

## **5. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **5.1 Incompatibilidades principais**

Não aplicável.

### **5.2 Prazo de validade**

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 2 anos.

Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário: 6 meses

### **5.3 Precauções especiais de conservação**

Este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **5.4 Natureza e composição do acondicionamento primário**

Frasco branco de plástico (HDPE) com tampa de segurança à prova de crianças numa caixa de cartão.

Embalagens de 30 ou 90 comprimidos mastigáveis de 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg ou 10 mg/80 mg.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **5.5 Precauções especiais para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de desperdícios derivados da utilização desses medicamentos**

Os medicamentos não devem ser eliminados no lixo ou nos esgotos domésticos.

Utilize regimes de recolha de medicamentos veterinários para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de resíduos resultantes da utilização desses medicamentos, em cumprimento dos requisitos nacionais e de quaisquer sistemas de recolha nacionais aplicáveis ao medicamento veterinário em causa.

## **6. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Ceva Santé Animale

## **7. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/2/12/142/001 (1 x 30 comprimidos mastigáveis, 2,5 mg/20 mg)

EU/2/12/142/002 (1 x 90 comprimidos mastigáveis, 2,5 mg/20 mg)

EU/2/12/142/003 (1 x 30 comprimidos mastigáveis, 5 mg/40 mg)

EU/2/12/142/004 (1 x 90 comprimidos mastigáveis, 5 mg/40 mg)

EU/2/12/142/005 (1 x 30 comprimidos mastigáveis, 10 mg/80 mg)

EU/2/12/142/006 (1 x 90 comprimidos mastigáveis, 10 mg/80 mg)

## **8. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO**

Data da primeira autorização: 23/07/2012

## **9. DATA DA ÚLTIMA REVISÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO**

{DD/MM/AAAA}

## **10. CLASSIFICAÇÃO DOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS**

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento veterinário na base de dados de medicamentos da União Europeia [Union Product Database](https://medicines.health.europa.eu/veterinary) (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

**ANEXO II**

**OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO  
MERCADO**

Não aplicável.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Caixa de cartão de 1 frasco com 30 comprimidos mastigáveis

Caixa de cartão de 1 frasco com 90 comprimidos mastigáveis

### 1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimidos mastigáveis

Cardalis 5 mg/40 mg comprimidos mastigáveis

Cardalis 10 mg/80 mg comprimidos mastigáveis

### 2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Cada comprimido mastigável contém:

Peso do cão entre 2,5 e 10 kg: benazepril HCl 2,5 mg, espironolactona 20 mg

Peso do cão entre 10 e 20 kg: benazepril HCl 5 mg, espironolactona 40 mg

Peso do cão entre 20 e 80 kg: benazepril HCl 10 mg, espironolactona 80 mg

### 3. DIMENSÃO DA EMBALAGEM

30 comprimidos mastigáveis

90 comprimidos mastigáveis

### 4. ESPÉCIES-ALVO

Caninos (Cães)

### 5. INDICAÇÕES

### 6. VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Administração oral.

### 7. INTERVALOS DE SEGURANÇA

### 8. PRAZO DE VALIDADE

Exp. {mm/aaaa}

Após a primeira abertura, administrar no prazo de 6 meses.

Após a primeira abertura, administrar antes de...

### 9. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

**10. MENÇÃO "Antes de administrar, ler o folheto informativo"**

Antes de utilizar, leia o folheto informativo.

**11. MENÇÃO "USO VETERINÁRIO"**

USO VETERINÁRIO

**12. MENÇÃO "MANTER FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS"**

Mantem fora da vista e do alcance das crianças.

**13. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**



Ceva Santé Animale

**14. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/2/12/142/001 (1 x 30 comprimidos mastigáveis, 2.5 mg/20 mg)

EU/2/12/142/002 (1 x 90 comprimidos mastigáveis, 2.5 mg/20 mg)

EU/2/12/142/003 (1 x 30 comprimidos mastigáveis, 5 mg/40 mg)

EU/2/12/142/004 (1 x 90 comprimidos mastigáveis, 5 mg/40 mg)

EU/2/12/142/005 (1 x 30 comprimidos mastigáveis, 10 mg/80 mg)

EU/2/12/142/006 (1 x 90 comprimidos mastigáveis, 10 mg/80 mg)

**15. NÚMERO DO LOTE**

Lot {número}

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco com 30 comprimidos mastigáveis

Frasco com 90 comprimidos mastigáveis

### 1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimidos mastigáveis

Cardalis 5 mg/40 mg comprimidos mastigáveis

Cardalis 10 mg/80 mg comprimidos mastigáveis

### 2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Cada comprimido mastigável contém:

Peso do cão entre 2,5 e 10 kg: benazepril HCl 2,5 mg, espironolactona 20 mg

Peso do cão entre 10 e 20 kg: benazepril HCl 5 mg, espironolactona 40 mg

Peso do cão entre 20 e 80 kg: benazepril HCl 10 mg, espironolactona 80 mg

### 3. ESPÉCIES-ALVO

Caninos (Cães)

### 4. VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Antes de administrar, ler o folheto informativo.

### 5. INTERVALOS DE SEGURANÇA

### 6. PRAZO DE VALIDADE

Exp. {mm/aaaa}

Após a primeira abertura, administrar antes de...

### 7. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

### 8. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO



Ceva Santé Animale

**9. NÚMERO DO LOTE**

Lot {número}

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## FOLHETO INFORMATIVO

### 1. Nome do medicamento veterinário

Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimidos mastigáveis para cães  
Cardalis 5 mg/40 mg comprimidos mastigáveis para cães  
Cardalis 10 mg/80 mg comprimidos mastigáveis para cães

### 2. Composição

Cada comprimido mastigável contém:

#### Substâncias ativas:

	<b>Cloridrato de benazepril (HCL)</b>	<b>Espironolactona</b>
Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimidos mastigáveis	2,5 mg	20 mg
Cardalis 5 mg/40 mg comprimidos mastigáveis	5 mg	40 mg
Cardalis 10 mg/80 mg comprimidos mastigáveis	10 mg	80 mg

Os comprimidos são de cor castanha, palatáveis, formato oblongo com uma linha de quebra central e mastigáveis.

Os comprimidos mastigáveis podem ser divididos em metades iguais.

### 3. Espécies-alvo

Caninos (Cães)

### 4. Indicações de utilização

Para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva provocada por doença degenerativa crónica valvular em cães (com suporte diurético, consoante o caso).

### 5. Contraindicações

Não administrar durante a gestação e lactação (ver secção “Gestação e lactação”).

Não administrar a cães usados ou que se destinem a ser usados para reprodução.

Não administrar a cães que sofram de hipoadrenocorticismo, hipercaliemia ou hiponatremia.

Não administrar em conjunto com anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs) a cães com insuficiência renal.

Não administrar em caso de hipersensibilidade aos inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (inibidores da ECA) ou a algum dos excipientes.

Não administrar em casos de insuficiência de débito cardíaco devido a estenose pulmonar ou aórtica.

### 6. Advertências especiais

Precauções especiais para uma utilização segura nas espécies-alvo:

A função renal e os níveis plasmáticos de potássio devem ser avaliados antes de se iniciar o tratamento com cloridrato de benazepril e espironolactona, especialmente em cães que possam sofrer de

hipoadrenocorticismo, hipercaliemia ou hiponatremia. Ao contrário dos humanos, não foi observado aumento da incidência de hipercaliemia durante os ensaios clínicos efetuados em cães com esta combinação. Contudo, em cães com disfunção renal, recomenda-se a monitorização regular da função renal e dos níveis de potássio plasmáticos, uma vez que pode haver um aumento do risco de hipercaliemia durante o tratamento com este medicamento veterinário.

Uma vez que a espironolactona tem um efeito antiandrogénico, não é recomendada a administração do medicamento veterinário a cães em crescimento.

No estudo de segurança na espécie-alvo na dose recomendada, foi observada uma atrofia reversível da próstata em cães machos inteiros tratados com espironolactona.

Como a espironolactona sofre uma biotransformação hepática extensa, o medicamento veterinário deve ser administrado com precaução no tratamento de cães com disfunção hepática.

Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais:

As pessoas com hipersensibilidade conhecida a espironolactona ou benazepril devem evitar o contacto com o medicamento veterinário.

As mulheres grávidas devem ter especial cuidado para evitar a exposição oral acidental porque sabe-se que os inibidores da ECA afetam o feto durante a gestação em humanos.

A ingestão acidental, particularmente por crianças, pode conduzir a eventos adversos como sonolência, náuseas, vômitos e diarreia, e erupções cutâneas.

Em caso de ingestão acidental, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo.

Lavar as mãos após a administração.

Gestação e lactação:

Não administrar durante a gestação e lactação. Efeitos embriotóxicos (malformação do trato urinário fetal) foram observados em ensaios de benazepril (sob a forma de cloridrato) com animais de laboratório (ratos) com doses maternas não tóxicas.

Interação com outros medicamentos e outras formas de interação:

A furosemida tem sido administrada em conjunto com esta combinação de benazepril (cloridrato) e espironolactona em cães com insuficiência cardíaca, sem evidência clínica de interações adversas.

A administração concomitante deste medicamento veterinário com outros agentes anti-hipertensivos (por ex. bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores- $\beta$  ou diuréticos), anestésicos ou sedativos pode potencialmente levar a efeitos hipotensores aditivos.

A administração concomitante deste medicamento veterinário com outros tratamentos poupadores de potássio (como bloqueadores- $\beta$ , bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores dos recetores da angiotensina) pode potencialmente levar a hipercaliemia (ver secção "Precauções especiais para uma utilização segura nas espécies-alvo").

A administração concomitante de AINEs com este medicamento veterinário pode reduzir o seu efeito anti-hipertensivo, o seu efeito natriurético e aumentar o nível de potássio plasmático. Como tal, os cães tratados concomitantemente com um AINE devem ser cuidadosamente monitorizados e corretamente hidratados.

A administração de deoxicorticosterona com este medicamento veterinário pode conduzir a uma redução moderada dos efeitos natriuréticos (redução da excreção urinária de sódio) da espironolactona. A espironolactona reduz a eliminação da digoxina, aumentando assim a concentração da digoxina no plasma. Como o índice terapêutico da digoxina é muito estreito, é aconselhável monitorizar atentamente os cães que recebam simultaneamente digoxina e a combinação de benazepril (cloridrato) e espironolactona.

A espironolactona pode provocar indução e inibição das enzimas do citocromo P450 e pode, por isso, afetar o metabolismo de outras substâncias que utilizem esta via metabólica. Portanto, o medicamento

veterinário deve ser utilizado com precaução com outros medicamentos veterinários que induzam, inibam ou que sejam metabolizados por estas enzimas.

#### Sobredosagem:

Após administração de até 10 vezes a dose recomendada (2,5 mg/kg p.c. cloridrato de benazepril, 20 mg/kg p.c. espironolactona) a cães saudáveis, foram observados eventos adversos dose-dependentes (ver secção “Eventos adversos”).

A administração de sobredosagem diária em cães saudáveis, isto é, 6 vezes (1,5 mg/kg p.c. cloridrato de benazepril e 12 mg/kg p.c. espironolactona) e 10 vezes (2,5 mg/kg p.c. cloridrato de benazepril e 20 mg/kg p.c. espironolactona) a dose recomendada, levou a uma ligeira diminuição relacionada com a dose da massa das células vermelhas. No entanto, esta diminuição muito ligeira foi transitória, sendo que a massa de células vermelhas permaneceu dentro do intervalo normal, e o resultado não foi considerado de importância clínica. Também foi observada com doses 3 vezes e superiores a dose recomendada uma hipertrofia fisiológica compensatória da zona glomerulosa das glândulas suprarrenais, relacionada com a dose, mas moderada. Esta hipertrofia não parece estar relacionada com qualquer patologia e foi observado ser reversível com a descontinuação do tratamento.

No caso de ingestão massiva acidental por um cão de comprimidos mastigáveis do medicamento veterinário, não há antídoto específico ou tratamento. Recomenda-se, por isso, induzir o vômito e, de seguida, realizar lavagem gástrica (dependendo de avaliação do risco) e monitorização dos eletrólitos. Também deve efetuar-se tratamento sintomático, p.e. fluidoterapia.

## **7. Eventos adversos**

Cães:

Muito raros (<1 animal / 10 000 animais tratados, incluindo notificações isoladas):	Vômito, diarreia Prurido Letargia, fadiga, anorexia Ataxia, incoordenação Creatinina elevada <sup>1</sup>
---	---

<sup>1</sup> Pode ocorrer no início da terapia em cães com doença renal crónica, devido à ação do benazepril. Um aumento moderado nas concentrações de creatinina plasmática, após a administração de inibidores da ECA, é compatível com a redução da hipertensão glomerular induzida por esses agentes e, portanto, não é necessariamente uma razão para interromper a terapia na ausência de outros sinais.

A notificação de eventos adversos é importante. Permite a monitorização contínua da segurança de um medicamento veterinário. Caso detete quaisquer efeitos mencionados neste folheto ou outros efeitos mesmo que não mencionados, ou pense que o medicamento veterinário não foi eficaz, informe o seu médico veterinário. Também pode comunicar quaisquer eventos adversos ao Titular da Autorização de Introdução no Mercado utilizando os detalhes de contacto no final deste folheto, ou através do Sistema Nacional de Farmacovigilância Veterinária (SNFV): [farmacovigilancia.vet@dgav.pt](mailto:farmacovigilancia.vet@dgav.pt)

## **8. Dosagem em função da espécie, vias e modo de administração**

Este medicamento veterinário, uma combinação de dose fixa, deve apenas ser administrado em cães que requerem a administração concomitante de ambas as substâncias ativas com esta dose fixa.

Administração oral.

Os comprimidos mastigáveis devem ser administrados ao animal uma vez por dia, na dose de 0,25 mg/kg de peso corporal (p.c.) de cloridrato de benazepril (HCL) e 2 mg/kg de peso corporal de espironolactona, de acordo com a tabela posológica seguinte.

Peso corporal (kg) do cão	Dosagem e número de comprimidos mastigáveis a serem administrados		
	Cardalis 2,5 mg/20 mg comprimidos mastigáveis	Cardalis 5 mg/40 mg comprimidos mastigáveis	Cardalis 10 mg/80 mg comprimidos mastigáveis
2,5 - 5	½		
5 - 10	1		
10 - 20		1	
20 - 40			1
40 - 60			1 + ½
60 - 80			2

### **9. Instruções com vista a uma administração correta**

Os comprimidos mastigáveis devem ser administrados com o alimento, quer misturado com uma pequena quantidade de alimento oferecido ao cão imediatamente antes da refeição principal, ou com a própria refeição. Os comprimidos mastigáveis contêm aroma artificial de carne de vaca para melhorar a palatabilidade, e num ensaio de campo realizado em cães com doença degenerativa crónica valvular os comprimidos mastigáveis foram voluntaria e totalmente consumidos em 92% do tempo quando oferecidos com ou sem alimento.

### **10. Intervalos de segurança**

Não aplicável.

### **11. Precauções especiais de conservação**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não administrar este medicamento veterinário depois de expirado o prazo de validade indicado na embalagem e no frasco depois de Exp. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário: 6 meses.

### **12. Precauções especiais de eliminação**

Os medicamentos não devem ser eliminados no lixo ou nos esgotos domésticos>.

Utilize regimes de recolha de medicamentos veterinários para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de resíduos resultantes da utilização desses medicamentos, em cumprimento dos requisitos nacionais e de quaisquer sistemas de recolha nacionais aplicáveis. Estas medidas destinam-se a ajudar a proteger o ambiente.

Pergunte ao seu médico veterinário ou farmacêutico como deve eliminar os medicamentos veterinários que já não são necessários.

### **13. Classificação dos medicamentos veterinários**

Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

### **14. Números de autorização de introdução no mercado e tamanhos de embalagem**

EU/2/12/142/001-006

Embalagens de 30 ou 90 comprimidos mastigáveis de 2,5 mg/20 mg, 5 mg/40 mg ou 10 mg/80 mg.

Os frascos são equipados com tampas de segurança à prova de crianças.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **15. Data em que o folheto informativo foi revisto pela última vez**

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento veterinário na base de dados de medicamentos da União Europeia [Union Product Database](https://medicines.health.europa.eu/veterinary) (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

### **16. Detalhes de contacto**

Titular da Autorização de Introdução no Mercado, fabricante responsável pela libertação do lote e detalhes de contacto para comunicar suspeitas de eventos adversos:

Ceva Santé Animale

10, av. de La Ballastière

33500 Libourne

França

Tel: +800 35 22 11 51

E-mail: [pharmacovigilance@ceva.com](mailto:pharmacovigilance@ceva.com)

### **17. Outras informações**

#### **Propriedades farmacodinâmicas**

A espironolactona e os seus metabolitos ativos (incluindo a 7- $\alpha$ -tiometil-espironolactona e a canrenona) atuam como antagonistas específicos da aldosterona através da ligação competitiva ao recetor mineralocorticóide localizado nos rins, coração e vasos sanguíneos. No rim, a espironolactona inibe a retenção de sódio induzida pela aldosterona, conduzindo ao aumento do sódio e, subsequentemente, à excreção de água e retenção do potássio. A redução do volume extracelular resultante diminui a pré-carga cardíaca e a pressão atrial esquerda. O resultado é uma melhoria na função cardíaca. No sistema cardiovascular, a espironolactona evita os efeitos prejudiciais da aldosterona. Embora o mecanismo de ação exato não esteja ainda claramente definido, a aldosterona promove a fibrose miocárdica, a remodelação miocárdica e vascular e a disfunção endotelial. Em modelos experimentais em cães, foi demonstrado que a terapia de longa duração com um antagonista da aldosterona evita a disfunção ventricular esquerda progressiva e atenua a remodelação do ventrículo esquerdo em cães com insuficiência cardíaca crónica.

O cloridrato de benazepril é um pró-fármaco hidrolisado *in vivo* no seu metabolito ativo, o benazeprilato. O benazeprilato é um inibidor seletivo da enzima de conversão da angiotensina (ECA), altamente potente, prevenindo assim a conversão de angiotensina I inativa em angiotensina II ativa. Como tal, bloqueia os efeitos mediados pela angiotensina II, incluindo a vasoconstrição de artérias e veias, a retenção de sódio e água pelo rim.

O medicamento veterinário provoca uma inibição prolongada da atividade plasmática da ECA em cães, com mais de 95% da inibição no pico do efeito e uma atividade significativa (> 80%), que persiste nas 24 horas seguintes à sua administração.

A associação de espironolactona e benazepril é benéfica, pois ambas atuam sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), mas em níveis diferentes ao longo da cascata.

O benazepril, ao impedir a formação de angiotensina II, inibe os efeitos prejudiciais de vasoconstrição e estimulação da libertação de aldosterona. No entanto, a libertação de aldosterona não é totalmente controlada pelos inibidores da ECA, porque a angiotensina-II também é produzida por vias não-ECA como a quimase (fenómeno conhecido como "escape da aldosterona"). A secreção de aldosterona também pode ser estimulada por outros fatores que não a angiotensina II, nomeadamente aumento de K<sup>+</sup> ou ACTH. Portanto, para obter uma inibição mais completa dos efeitos deletérios resultantes da hiperatividade do SRAA que ocorre com a insuficiência cardíaca, recomenda-se a utilização de antagonistas da aldosterona, tais como espironolactona, concomitantemente com inibidores da ECA para bloquear especificamente a atividade da aldosterona (independentemente da fonte), através de antagonismo competitivo nos recetores mineralocorticóides. Estudos clínicos que investigaram o tempo de sobrevivência demonstraram que a combinação de dose fixa aumenta a expectativa de vida em cães com insuficiência cardíaca congestiva, com uma redução de 89% no risco relativo de mortalidade cardíaca avaliada em cães tratados com a espironolactona em combinação com benazepril (HCL) em comparação com os cães tratados com benazepril (HCL) em isolado (a mortalidade foi classificada como morte ou eutanásia, devidas à insuficiência cardíaca). Também permitiu uma melhoria rápida da tosse e atividade e uma degradação mais lenta da tosse, sons cardíacos e apetite. Pode ser observado um ligeiro aumento dos níveis sanguíneos de aldosterona nos animais em tratamento. Julga-se que tal se deve à ativação dos mecanismos de *feedback*, não tendo consequências clínicas adversas. Pode haver uma hipertrofia da zona glomerulosa adrenal relacionada com a dose, a níveis de dose elevados. Num ensaio de campo realizado em cães com doença degenerativa crónica valvular 85,9% dos cães apresentaram boa adesão ao tratamento ( $\geq 90\%$  dos comprimidos mastigáveis prescritos foram administrados com sucesso) durante um período de três meses.